RESULTS OF QUALITY CONTROL STUDIES OF TECHNETIUM 99m LABELLED RADIOPHARMACEUTICALS PREPARED FROM KITS (1978-79)

Environmental Health Directorate
Health Protection Branch

Published by Authority of the
Minister of National Health and Welfare

1982

82-EHD-75

COPIES OF THIS REPORT
CAN BE OBTAINED FROM:

Information Directorate,
Department of National Health and Welfare,
5th Floor,
Brooke Claxton Building,
Ottawa, K1A 0K9

(également disponible en français sous le titre "Résultats d'études de contrôle de la qualité sur les médicaments radioactifs marqués au technétium 99m préparés à partir de nécessaires 1978-1979")

ABSTRACT

This report summarizes the results of quality control studies of Tc 99m labelled normal albumin, macroaggregated albumin, and bone imaging radiopharmaceuticals prepared from commercially available kits. It includes all analyses performed from January 1978 to December 1979. The results presented herein were obtained through the application of various *in vitro* and animal (mouse) biodistribution studies. This report is the second of a series being published for the benefit of hospital nuclear medicine departments and kit manufacturers, and is in line with the Government's policy to make non-proprietary information more readily available to the public.

The following persons were involved in the preparation of this report: J.R. McLean, L.J. Rockwell, and W.J. Welsh of the Radiation Protection Bureau, Environmental Health Directorate, Ottawa, Ontario.

We wish to express our appreciation to the manufacturers for gratifyingly supplying the samples which are the subject of this report.

TABLE OF CONTENTS

	Page
Introduction	1
Analytical Techniques	2
Sample Formulations	3
Results and Discussion	6
References	10
Tables	11

INTRODUCTION

The Radiation Protection Bureau of Health and Welfare Canada conducts a program to monitor the quality of Tc 99m labelled radiopharmaceuticals prepared from commercially available kits. A kit contains all the ingredients, except the Tc 99m, required to formulate the radioactive drug. Effective April 1, 1980, these products were added to Schedule C of the Food and Drugs Act and thus became subject to licensing.

This report summarizes the results of analyses performed on normal human serum albumin (HSA) and macroaggregated albumin (MAA) kits received from six manufacturers during 1978-79. Also included are results of analyses conducted on bone imaging kits (medronate sodium, etidronate sodium, and pyrophosphate) received from six manufacturers. A previous report [1] presented results for samples received to the end of 1977.

The ultimate measure of the quality of radiopharmaceuticals prepared from kits is whether or not they are clinically useful. The concept of clinical efficacy is difficult to determine quantitatively since it incorporates many parameters. In general, however, it may be thought of as the ability of a radiopharmaceutical to generate clinically useful data without exposing the patient to unnecessary radiation or biological hazards. The radiopharmaceutical quality control section of the Radiation Protection Bureau has developed numerous *in vitro* and *in vivo* (mouse) analytical techniques to assess various product parameters which indirectly can provide an index of product efficacy.

In a previous report [1] specifications were suggested for the Tc 99m labelled radiopharmaceuticals prepared from HSA and MAA kits. After some discussion with several manufacturers, all kits now being distributed in Canada comply with these requirements. In this report, specifications will be proposed for Tc 99m labelled bone imaging agents prepared from kits with the hope that they also will be voluntarily accepted. The derivation of specifications is based on several factors. In order to minimize patient radiation dose and optimize clinical efficacy, the impurity content of a radiopharmaceutical should be as low as possible. However this ideal has to be tempered with what is technically feasible with current state of the art manufacturing techniques. Our specifications, both proposed and in use, are the result of consideration of manufacturers' quality control lot release

criteria and manufacturing procedures as well as monographs published in the United States Pharmacopeia (USP). Since the latter have been compiled with industry assistance, it can be assumed that the requirements are readily achievable.

ANALYTICAL TECHNIQUES

The techniques used to analyse Tc 99m labelled macroaggregated albumin (MAA-Tc 99m) and Tc 99m labelled normal albumin (HSA-Tc 99m) prepared from kits are described in detail elsewhere [2]. Extensive analyses were conducted on these two types of preparations throughout 1978. It became necessary to restrict analyses in 1979, however, in order that the program could be expanded to include bone imaging agents. A single in vitro test was often used to assess the general quality of a preparation. If the result of the single test was questionable then more detailed studies were carried out. For HSA-Tc 99m preparations. a trichloroacetic acid protein precipitation assay was employed [2]. This procedure monitors for the combined presence of pertechnetate Tc 99m ($^{99m}TcO_4^-$) and reduced hydrolyzed Tc 99m ($^{99m}TcO_2$). For MAA-Tc 99m preparations, filtration through Whatman No. 542 paper was deemed most suitable [2], and is equivalent to the USP centrifugation test [3]. These techniques monitor for the combined presence of $^{99m}TcO_4^-$, $^{99m}TcO_2$ and HSA-Tc 99m, the latter impurity is often present because HSA is used as a stabilizer in some MAA kits.

The techniques used to analyse Tc 99m labelled bone imaging agents are to be published in the near future: hence only a brief summary of the procedures will be documented here. Unreacted free pertechnetate Tc 99m is determined by paper chromatography with Whatman No. 1 paper and 85% methanol as the mobile phase. Reduced hydrolyzed Tc 99m is monitored using albumin loaded paper (Whatman No.1) with nitrogen purged saline as the solvent. This is the same methodology that is used with HSA-Tc 99m preparations [2]. Standard paper chromatography with saline as well as the "Michrom" methods of Colombetti [4] were also used initially. However. since difficulty was encountered in obtaining reproducible results for $^{99m}TcO_2$ in some preparations, these methods were abandoned in favour of the above two paper chromatographic systems.

The biodistribution studies of Tc 99m labelled bone imaging agents are conducted in a Health Protection Branch outbred strain of male Swiss Webster mice.

Tissues of interest are blood, liver kidneys skeleton, and bladder (as well as excreted urine). The bone (femur)/muscle ratio is also monitored. Sacrifice time for all preparations has been standardized at 2 hours, even though manufacturers' times vary between 1-3 hours, depending on the product. The USP [5] now specifies 1 hour and our methodology is being changed to be in agreement with this sacrifice time. Initially skeleton results were determined by assaying a femur sample then assuming skeletal mass to be 11% of body weight. However, this yielded results which appeared to be erroneously high as compared to residual carcass activity. Hence it was decided to report skeletal content as residual carcass activity, after removal of all relevant organs and correction for blood content if blood activity was appreciable. Generally the contribution from blood was ignored.

SAMPLE FORMULATIONS

Formulations which were listed on the product labelling of the tested samples are tabulated below.

MANUFACTURER	KIT SAMPLE	FORMULATION
Frosst	Frosstimage* Albumin	Each vial contains 50 mg human serum albumin, 0.2 mg stannous chloride dihydrate, and buffered with phthalate, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere.
	Frosstimage* MAA	Lot No. 2410Y: Each vial contains 2.5 mg macro-aggregated albumin, 0.1 mg stannous chloride dihydrate, and 1.0 mg polyvinylpyrrolidone, sterile and pyrogen-free in lyophilized form: the majority of particles are between 20-30 micrometers and there are approximately 7.5×10^6 particles/vial. (This formulation is no longer being distributed.) Lot Nos. A2376, A3750, A4253:

Frosst	Frosstimage* MAA	Each vial contains 2.5 mg macroaggregated albumin, 0.1 mg stannous chloride dihydrate, 5 mg normal serum albumin, and 1.2 mg sodium chloride, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere: the majority of particles are between 10-70 micrometers with no particles greater than 150 micrometers and there are $4\text{-}8\text{x}10^6$ particles per vial.
	Frosstimage* MDP	Each vial contains 10 mg medronate sodium, and 1.1 mg stannous chloride dihydrate, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere.
Mallinckrodt	TechneScan* MAA	Each vial contains 2.0 mg macroaggregated albumin, 0.12 mg stannous chloride dihydrate, 80 mg lactose, 24 mg succinic acid, and 1.4 mg sodium acetate, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere: approximately 90% of the particles are between 10-40 micrometers with no particles greater than 150 micrometers, and there are approximately $8\text{x}10^6$ particles/vial. (This formulation was modified in November 1980 to include soluble albumin.)
	TechneScan* PYP	Each vial contains 12 mg sodium pyrophosphate, and 3.4 mg stannous chloride, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere.
Medi-Physics	Lungaggregate* Reagent	Each ampoule contains 2.2 ml suspension consisting of 1.0 mg/ml macroaggregated albumin, 0.38 mg/ml stannous chloride in phosphate buffered sodium chloride solution at pH 4-7, and 2% benzyl alcohol, sterile and pyrogen-free; greater than 90% of the particles are between 10-90 micrometers, less than 1% are greater than 100 micrometers with no particles greater than

Medi-Physics	Lungaggregate* Reagent	150 micrometers and there are approximately 500,000 particles/ml.
	Stannous Diphosphonate	Each ampoule contains 2.2 ml aqueous solution containing 1.54 mg etidronate sodium, 0.42 mg anhydrous stannous chloride, and 3.87 mg ascorbic acid; pH 2.5-5.0; sterile and pyrogen-free under a nitrogen atmosphere. (Distribution of this formulation was terminated in March, 1981.)
Medical Products Division/3M	Albumin Microspheres	Each vial contains 5 mg human serum albumin microspheres, 0.1-0.25 mg tin (stannous and stannic chlorides), and 6 mg pluronic F-68, sterile and pyrogen-free in dry form: at least 95% of the labelled microspheres are between 10-35 micrometers and there are approximately 1-1.5x10^6 microspheres/vial.
New England Nuclear	Cardiolite*	Each vial contains 25 mg human serum albumin, 0.1 mg stannous chloride dihydrate, 2 mg poloxamer 188 and 3.4 mg sodium chloride. sterile and pyrogen-free in lyophilized form.
	Pulmolite*	Each vial contains 1.0 mg macroaggregated albumin, 10 mg normal serum albumin, 10 mg sodium chloride, and 0.07 mg stannous chloride dihydrate, sterile and pyrogen-free in lyophilized form; at least 85% of the particles are between 15-90 micrometers with no particles greater than 150 micrometers and there are 3.6-6.5x10^6 particles/vial.
	Osteolite*	Each vial contains 10 mg medronate sodium, and 0.85 mg stannous chloride dihydrate, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere.

New England Nuclear	Pyrolite*	Each vial contains 10 mg sodium pyrophosphate, 30 mg sodium trimetaphosphate, and 1 mg stannous chloride, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere.
The Radiochemical Centre	Technetium (MDP) Agent	Each vial contains 5 mg medronate sodium, and 0.34 mg stannous fluoride, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere.
Union Carbide	HSA Multidose Kit	Each vial contains 21 mg human serum albumin, and 0.23 mg stannous tartrate, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere.
	MAA Multidose Kit	Each vial contains 0.6 ml solution consisting of 0.34 mg macroaggregated albumin and 0.27 mg stannous tartrate in isotonic saline, sterile and pyrogen-free: at least 90% of the particles are within the range 15-90 micrometers with no particles exceeding 150 micrometers; there are approximately 2×10^6 particles/vial.
	HEDSPA Multidose Kit	Each vial contains 2.5 mg etidronate sodium, and 0.58 mg stannous tartrate, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere.

* Registered Trade Marks

RESULTS AND DISCUSSION

The results of our analyses (which are generally performed at least in triplicate) are summarized in the accompanying tables. Since samples were requested to be submitted every 3 months, samples from the same lot were often analysed on successive occasions. In such cases only the average result is shown in the tables with a notation of the number of separate samples which were analysed. The specifications which are quoted for MAA-Tc 99m are those of the USP[6] while the HSA-Tc 99m specifications were those proposed in our previous report [1]. By the end of 1979 all manufacturers have voluntarily complied with our request for more

extensive lot release testing, particularly inclusion of the USP centrifugation, or equivalent, test for MAA-Tc 99m preparations and monitoring for $^{99m}TcO_2$ in HSA-Tc 99m preparations.

All analytical results have an error associated with them. In order to assist readers in the interpretation and comparison of the tabulated results, the approximate one sigma errors (absolute) for the various procedures are summarized below:

all chromatography	± 1%
TCA precipitation	± 1%
filtration	± 1%
biodistribution	
lungs	± 3%
liver	± 1%
kidneys	± 0.3%
blood (HSA kits)	± 2%
blood (other kits)	± 0.3%
skeleton	± 6%
stomach	± 0.3%
urine	± 10%

Hence for a $^{99m}TcO_4^-$ result of 4%, there is a 68% probability that the value would lie between 3-5%. The one sigma error for the bone/muscle ratio is approximately 10-20% (relative); i.e., for a tabulated ratio of 200 the value would lie between 160 and 240.

The in vitro test results for the HSA-Tc 99m and MAA-Tc 99m preparations are all within the stipulated specifications. Our results for the TCA protein precipitation assay of HSA-Tc 99m (tabulated as $^{99m}TcO_4^- + {}^{99m}TcO_2$) are in good agreement with the sum of the individual chromatographic assessments, and thus demonstrate the usefulness of the precipitation technique as a true monitor of labelling efficiency. Our initial results for $^{99m}TcO_2$ in bone imaging agents were obtained using either the "Michrom" method or standard paper chromatography with saline and might represent an overestimate of colloidal impurity. Results obtained using albumin loaded paper chromatography and nitrogen purged saline should be more representative. The biodistribution results are expressed as a percentage of the injected activity.

As discussed earlier in this report, our initial skeletal uptake values may be an overestimate: these values were calculated from the analysis of the femur and assuming the mass of the skeleton to be 11% of body weight. Femur uptake may not be representative of uptake in the balance of the skeleton. In addition the 11% factor for skeletal mass is probably inaccurate. In a limited study of 3 mice weighing 26-30 grams, the weight of the skeleton was found to be approximately 6% of body weight. Our latter values are based on residual carcass activity and should be more accurate. Subsequent to the analytical work reported in this document, an anomaly was noted in the biodistribution studies for bone imaging agents with respect to liver uptake. If the preparation is not adequately diluted when it is reconstituted, the liver uptake in mice is high when compared to rats. The larger blood volume of the latter species permits additional dilution of the preparation in vivo. This artifact may be of interest to manufacturers who use rats and wish to compare liver uptake results. Investigations are continuing and will be reported in a future publication.

USP XX [5] contains monographs for three Tc 99m labelled bone imaging agents; etidronate. pyrophosphate, and pyro-plus trimeta-phosphates. While there are some differences in radiochemical purity requirements specified in the three monographs. generally the labelling efficiency is to be at least 90% with the sum of the $^{99m}TcO_4^-$ and $^{99m}TcO_2$ impurities not exceeding 10%. The biological distribution test described for all three preparations does not consider urinary excretion, results being based on the total activity counted in liver, kidneys, removed femur and carcass. Since urinary excretion of Tc 99m labelled bone imaging agents is significant and not predictable, it is difficult to obtain reproducible values if this protocol is followed. While femur: muscle ratio appears to be useful in establishing clinical efficacy (i.e., bone: background ratio), this parameter has not been considered by the USP.

We suggest that all Tc 99m labelled bone imaging agents (medronate, etidronate, pyrophosphate, pyro-and trimeta-phosphates) prepared from commercially available kits should be able to meet the following requirements, and hope that manufacturers will voluntarily incorporate these proposals into their lot release criteria.

1. Labelling efficiency of at least 90% with the sum of the $^{99m}TcO_4^-$ and $^{99m}TcO_2$ impurities not exceeding 10%.

2. Biological distribution at one hour post injection in mice (or rats):

   not more than 10% in liver
   not more than 10% in kidneys
   not less than 2% in a single femur
   not less than 80% in skeleton.

The skeleton specification is based on residual carcass activity exclusive of bladder and contents, but including the excised femur. All values are a percentage of the retained activity, i.e., the sum of the activities in liver, kidneys, excised femur, and residual carcass (less bladder and contents).

REFERENCES

1. McLean, J.R., Rockwell, L.J., Welsh, W.J.: Results of Quality Control Studies of Technetium 99m Labelled Radiopharmaceuticals Prepared from Kits, Environmental Health Directorate, 78-EHD-24 (1978).

2. McLean, J.R., Rockwell, L.J., Welsh, W.J.: Analytical Techniques for the Determination of Radiochemical Purity of Radiopharmaceuticals Prepared from Kits, Part I, Environmental Health Directorate 77-EHD-16 (1977).

3. McLean, J.R.: Rapid Assay for Total Unbound Tc 99m in Preparations of Tc-99m Macroaggregated Albumin, J.Nucl.Med. 19: 1045-1048 (1978).

4. Colombetti, L.G., Moerlien, S. et al: Rapid Determination of Oxidation State of Unbound ^{99m}Tc and Labeling Yield in ^{99m}Tc-Labeled Radiopharmaceuticals, J.Nucl.Med. 17: 805-809 (1976).

5. United States Pharmacopeia, Twentieth Revision (1980), pages 763-766.

6. United States Pharmacopeia, Twentieth Revision (1980), page 762.

Macroaggregated Albumin Kit
Charles E. Frosst

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	TOTAL UNBOUND Tc 99m	BIODISTRIBUTION			
			Lungs	Liver	Kidneys	Blood
Specification	⩽10 %	⩽10 %	⩾80 %	⩽5 %		
2410Y	1 %(a)	0.7 %(a)	94 %(a)	0.4 %(a)		
A2376	2 %(a)	4 %(a)	92 %(a)	2 %(a)	0.9 %(a)	2 %(a)
A3750		4 %(a)	90 %			
A4253	2 %	5 %	94 %			2 %
B1159		5 %				

(a) Average of two separate shipments

Macroaggregated Albumin Kit
Mallinckrodt Inc.

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	TOTAL UNBOUND Tc 99m	BIODISTRIBUTION			
			Lungs	Liver	Kidneys	Blood
Specification	≯10 %	≯10 %	≮80 %	≯5 %		
0937004	3 %	2 %	96 %	0.6 %	0.4 %	1 %
0937015	1 %	2 %	96 %	0.4 %	0.2 %	0.7 %
0938005	4 %	3 %	91 %	2 %	1 %	
0938028	1 %	1 %	98 %	0.5 %	0.2 %	0.5 %
0938052		2 %	91 %			
0938059	3 %	3 %	95 %	2 %	0.5 %	0.6 %
0939020		1 %				
0939021	1 %	1 %	96 %	0.5 %	0.6 %	0.6 %

Macroaggregated Albumin Kit
Medi-Physics Inc.

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	TOTAL UNBOUND Tc 99m	BIODISTRIBUTION			
			Lungs	Liver	Kidneys	Blood
Specification	≯10 %	≯10 %	≮80 %	≯5 %		
99.4-244	0.6 %	5 %	94 %	4 %	0.5 %	0.4 %
99.4-249	0.7 %	5 %	89 %	5 %	0.4 %	0.4 %
99.4-261	0.4 %	4 %	90 %	5 %	0.5 %	0.7 %
99.4-265	0.3 %	2 %	96 %	2 %	0.2 %	0.3 %
99.4-272		3 %	85 %			
99.4-277		4 %				
L91291		7 %				
L92221		4 %				

Albumin Microspheres Kit
Medical Products Division/3M

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	TOTAL UNBOUND Tc 99m	BIODISTRIBUTION			
			Lungs	Liver	Kidneys	Blood
Specification	≯10 %	≯10 %	≮80 %	≯5 %		
FD133	0.8 %	0.8 %	88 %	0.6 %	1 %	1 %
FD144	2 %	3 %	93 %	1 %	0.6 %	2 %
FD149	0.7 %	1 %	94 %	0.6 %	0.6 %	1 %
FD153	0.3 %	1 %	95 %	0.5 %	0.5 %	1 %
FD164		2 %	92 %			
FD170	0.7 %	0.9 %	92 %	0.5 %	0.8 %	1 %
FD175		0 %				
FD179		1 %	90 %	0.7 %	1 %	2 %
FD187		2 %				

Macroaggregated Albumin Kit
New England Nuclear

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	TOTAL UNBOUND Tc 99m	BIODISTRIBUTION			
			Lungs	Liver	Kidneys	Blood
Specification	≯10 %	≯10 %	≮80 %	≯5 %		
7025	3 %	5 %	88 %	2 %	0.5 %	3 %
7027	2 %	5 %	91 %	1 %	0.5 %	3 %
7029	1 %(a)	5 %(a)	92 %(a)	2 %(a)	0.7 %(a)	3 %(a)
7032	1 %	9 %	85 %	2 %	0.9 %	6 %
7034		6 %				
7037	2 %	6 %	83 %			4 %
7039	2 %	9 %	89 %	2 %		3 %

(a) Average of two separate shipments

Macroaggregated Albumin Kit
Union Carbide Corp.

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	TOTAL UNBOUND Tc 99m	BIODISTRIBUTION			
			Lungs	Liver	Kidneys	Blood
Specification	≯10 %	≯10 %	≮80 %	≯5 %		
S06G78M	1 %	3 %	92 %	1 %	1 %	1 %
U06J78M	2 %	2 %	91 %	1 %	1 %	2 %
Y06B79M	1 %	1 %	93 %	1 %	1 %	1 %
B06F79M		1 %	86 %			
E06H79M		3 %				
N06L79M		3 %				
W06C80M		4 %				

Serum Albumin (Human) Kit
Charles E. Frosst

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	$^{99m}TcO_4^-$ + $^{99m}TcO_2$	DISTRIBUTION			
				Blood	Liver	Kidneys	Stomach
Specification	≯10 %	≯15 %	≯20 %	≮35 %	≯15 %		≯1 %
2375Y	1 %	6 %	8 %	35 %	19 %	6 %	0.7 %
A0701	1 %	9 %	11 %	34 %	19 %	5 %	0.4 %
A1706	1 %	7 %	6 %	41 %	10 %	4 %	0.5 %
A2358	1 %	5 %	5 %	35 %	12 %	5 %	0.4 %
A3591			8 %	35 %			
A4285			6 %	31 %	17 %		
B0503	1 %(a)	5 %(a)	8 %(a)	38 %(a)	13 %(a)	6 %(a)	

(a) Average of two separate shipments

Serum Albumin (Human) Kit
New England Nuclear

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	$^{99m}TcO_4^-$ + $^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION			
				Blood	Liver	Kidneys	Stomach
Specification	≯10 %	≯15 %	≯20 %	≮35 %	≯15 %		≯1 %
8006	7 %(a)	3 %(a)	9 %(a)	38 %(a)	12 %(a)	6 %(a)	0.7(a)
8008	1 %	3 %(a)	4 %(a)	46 %(a)	13 %(a)		
8009	1 %	2 %	4 %	45 %	11 %	6 %	

(a) Average of three separate shipments

Serum Albumin (Human) Kit
Union Carbide Corp.

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	$^{99m}TcO_4^-$ + $^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION			
				Blood	Liver	Kidneys	Stomach
Specification	≯10 %	≯15 %	≯20 %	≮35 %	≯15 %		≯1 %
G08F78U	6 %	4 %	12 %	43 %	14 %	4 %	0.5 %
G08G78M	8 %	5 %	13 %	42 %	13 %	6 %	0.5 %
I08L78M	6 %	6 %	7 %	43 %	14 %	5 %	0.7 %
K08D79M	3 %	3 %	8 %	39 %	8 %	4 %	1 %
L08H79M			9 %	41 %	15 %	4 %	0.4 %
M08L79M	3 %(a)	3 %(a)	7 %(a)	42 %(a)	13 %(a)	5 %(a)	0.4 %

(a) Average of two separate shipments

Medronate Sodium Kit
Charles E. Frosst

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION					
			Blood	Liver	Kidneys	Skeleton	Urine	Bone / Muscle
A3486	0 %	5 %	0.7 %	3 %	2 %	57 %		255
A3760	0 %	1 %	0.6 %	4 %	1 %	43 %	64 %	188
B1291	0 %	1 %	0.5 %	2 %	1 %	43 %	52 %	250
B1293	0 %	1 %	0.5 %	4 %	1 %	35 %	58 %	285

Sodium Pyrophosphate Kit
Mallinckrodt Inc.

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION					
			Blood	Liver	Kidneys	Skeleton	Urine	$\frac{\text{Bone}}{\text{Muscle}}$
0948046	0 %	3 %	0.8 %	4 %	1 %			103
0949004	1 %	4 %	1 %	6 %	1 %	57 %		72
0949026	0 %	5 %	2 %	6 %	1 %	48 %	45 %	54
0949038	0 %	3 %	1 %	2 %	1 %	36 %	58 %	136

Etidronate Sodium Kit
Medi-Physics Inc.

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION					
			Blood	Liver	Kidneys	Skeleton	Urine	$\frac{\text{Bone}}{\text{Muscle}}$
99.5-198	0 %	5 %	2 %	2 %	2 %			446
B90311	0 %	3 %	3 %	2 %	2 %	39 %	56 %	48
B91511	0 %	6 %	1 %	0.2 %	1 %	34 %	64 %	280
B92201	2 %	1 %	2 %	1 %	2 %	47 %	44 %	112

Sodium (Pyro- and Trimeta-) Phosphates Kit
New England Nuclear

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION					
			Blood	Liver	Kidneys	Skeleton	Urine	$\frac{\text{Bone}}{\text{Muscle}}$
4026	0 %	4 %	2 %	2 %	1 %	60 %		62
4027	0.2 %(a)	7 %(a)	1 %(a)	5 %(a)	1 %(a)	48 %(a)	46 %(a)	147(a)

(a) Average of three separate shipments

Medronate Sodium Kit
New England Nuclear

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION					
			Blood	Liver	Kidneys	Skeleton	Urine	$\frac{\text{Bone}}{\text{Muscle}}$
6015	0 %	2 %	0.6 %	6 %	2 %	61 %		295
6018	0 %	2 %	0.6 %	2 %	2 %	65 %	49 %	292
6020	0 %	2 %	0.3 %	2 %	1 %	40 %	54 %	260
6023	0 %	1 %	0.5 %	2 %	1 %	31 %	58 %	278

Medronate Sodium Kit
The Radiochemical Centre

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION					
			Blood	Liver	Kidneys	Skeleton	Urine	$\frac{\text{Bone}}{\text{Muscle}}$
131	0.2 %	2 %	0.7 %	3 %	0.7 %	35 %		288
137	0.6 %	2 %	0.5 %	2 %	0.6 %	40 %		309

Etidronate Sodium Kit
Union Carbide Corp.

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION					
			Blood	Liver	Kidneys	Skeleton	Urine	$\frac{\text{Bone}}{\text{Muscle}}$
V04I79M	0 %	8 %	0.4 %	0.4 %	1 %			217
X04J79M	0 %	1 %	0.4 %	0.2 %	0.5 %	38 %		520
Y04F80M	0 %(a)	1 %(a)	0.6 %(a)	0.3 %(a)	0.7 %(a)	41 %(a)		457(a)

(a) Average of two separate shipments

RÉSULTATS D'ÉTUDES DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ SUR LES MÉDICAMENTS RADIOACTIFS MARQUÉS AU TECHNÉTIUM 99m PRÉPARÉS À PARTIR DE NÉCESSAIRES (1978-1979)

Direction de l'hygiène du milieu
Direction générale de la protection de la santé

Publication autorisée par le
Ministre de la Santé nationale et du Bien-être social

1982

82-DHM-75

VOUS POUVEZ VOUS PROCUREZ CE RAPPORT AUPRÈS DE LA

Direction de l'information
Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social
5e étage
Immeuble Brooke Claxton
OTTAWA, K1A 0K9

Also available in English under the title
"Results of Quality Control Studies of Technetium 99m
Labelled Radiopharmaceuticals Prepared from Kits (1978-1979)"

RÉSUMÉ

On trouvera dans le présent rapport un résumé des résultats d'études de contrôle de la qualité sur des médicaments à base d'albumine sérique normale, de macroagrégats d'albumine et de produits de scintigraphie osseuse, marqués au technétium 99m préparés à partir de nécessaires disponibles sur le marché. Le rapport contient toutes les analyses réalisées de janvier 1978 à décembre 1979. Les résultats présentés ici ont été obtenus par l'application de diverses études de biodistribution in vitro et sur des animaux (souris). C'est le deuxième d'une série de rapports publiés à l'intention des services de médecine nucléaire des hôpitaux et des fabricants de nécessaires, dans le cadre de la politique gouvernementale d'accès du grand public à l'information.

Les personnes suivantes ont participé à la préparation du rapport: J.R. McLean, L.J. Rockwell et W.J. Welsh, du Bureau de la radioprotection, Direction de l'hygiène du milieu, Ottawa (Ontario).

Nous sommes reconnaissants aux fabricants qui ont bien voulu fournir les échantillons à l'étude dans ce rapport.

TABLE DES MATIÈRES

	Page
Introduction	1
Techniques d'analyse	2
Composition des échantillons	3
Résultats et discussion	6
Références	10
Tableaux	11

INTRODUCTION

Le Bureau de la radioprotection de Santé et Bien-être social Canada dirige un programme de surveillance de la qualité des médicaments radioactifs marqués au $^{99}Tc^{m}$ préparés à partir de nécessaires disponibles sur le marché. Ces nécessaires contiennent tous les éléments, sauf le $^{99}Tc^{m}$, pour préparer les médicaments radioactifs. Depuis le 1er avril 1980, ces médicaments ont été inclus dans l'Annexe C de la Loi des aliments et drogues et font donc l'objet d'un permis.

Le présent rapport résume les résultats d'analyses effectuées sur des nécessaires d'albumine sérique humaine normale (HSA) et de macroagrégats d'albumine (MAA) provenant de six fabricants au cours de la période 1978-1979. On y trouve aussi les résultats d'analyses menées sur des nécessaires de produits de scintigraphie osseuse (médronate sodium, étidronate sodium et pyrophosphate) provenant de six fabricants. Un rapport précédent[1] donnait les résultats des échantillons soumis jusqu'à la fin de 1977.

La qualité des médicaments radioactifs préparés à partir de nécessaires est mesurée en fonction de leur efficacité clinique. Il est difficile de déterminer quantitativement l'efficacité clinique puisqu'elle dépend de nombreux paramètres. En général, on peut toutefois la définir comme étant l'aptitude d'un produit radiopharmaceutique à fournir des informations cliniques utiles sans exposer le patient à des rayonnements ou des dangers biologiques inutiles. La Section du contrôle de la qualité des médicaments radioactifs du Bureau de la radioprotection a mis au point plusieurs techniques d'analyse in vitro et in vivo (souris) pour évaluer divers paramètres qui peuvent fournir de façon indirecte un indice de l'efficacité du produit.

Dans un rapport précédent[1], on a suggéré des spécifications pour les médicaments radioactifs marqués au $^{99}Tc^{m}$ préparés à partir des nécessaires HSA et MAA. Après des pourparlers avec plusieurs fabricants, il a été convenu de rendre tous les nécessaires actuellement en vente au Canada conformes à ces spécifications. Dans le présent rapport, on propose des spécifications pour les produits de scintigraphie osseuse marqués au $^{99}Tc^{m}$ préparés à partir de nécessaires, dans l'espoir qu'elles aussi seront volontairement acceptées. Ces spécifications sont fondées sur plusieurs facteurs. Afin de minimiser la dose absorbée par le patient et optimiser l'efficacité clinique, il faut que la teneur en impuretés d'un médicament radioactif soit aussi faible que le permettent les meilleures techniques actuelles de fabrication. Les spécifications du Ministère, tant proposées qu'adoptées, tiennent compte des critères de contrôle de la qualité avant la mise en circulation des lots et des modes opératoires utilisés par les fabricants, ainsi que des monographies publiées dans United States Pharmacopeia (USP). Puisque ces dernières ont été établies avec l'aide de l'industrie, on peut supposer qu'elles respectent les exigences.

TECHNIQUES D'ANALYSE

Les techniques utilisées pour l'analyse des macroagrégats d'albumine (MAA-$^{99}TC^{m}$) et de l'albumine sérique normale (HSA-$^{99}Tc^{m}$) marqués au $^{99}Tc^{m}$ préparés à partir de nécessaires, sont décrites en détail ailleurs[2]. On a effectué de nombreuses analyses sur ces deux types de préparation en 1978. Cependant, en 1979, il a fallu restreindre les analyses afin de pouvoir étendre le programme aux produits de scintigraphie osseuse. On a souvent eu recours à un simple test in vitro pour évaluer la qualité générale d'une préparation. Lorsque le résultat du test était douteux, on a procédé à des études plus poussées. Les préparations HSA-$^{99}Tc^{m}$ ont été analysées par précipitation des protéines à l'acide trichloracétique[2]. Cette méthode permet de contrôler la présence simultanée de pertechnétate $^{99}Tc^{m}$ ($^{99}Tc^{m}O_4^-$) et de $^{99}Tc^{m}$ hydrolisé et réduit ($^{99}Tc^{m}O_2$). Pour les préparations MAA-$^{99}Tc^{m}$, on a estimé que la filtration à travers un papier Whatman N° 542[2] est des plus appropriées et équivaut au test de centrifugation USP[3]. Ces techniques permettent de contrôler la présence simultanée de $^{99}Tc^{m}O_4^-$, de $^{99}Tc^{m}O_2$ et de HSA-$^{99}Tc^{m}$; on note souvent cette dernière impureté car le HSA est utilisé comme stabilisateur dans certains nécessaires MAA.

Vu que les techniques utilisées pour analyser les produits de scintigraphie osseuse marqués au $^{99}Tc^{m}$ seront publiées prochainement, on se contentera donc de donner un résumé des modes opératoires. On détermine la proportion de $^{99}Tc^{m}$ sous forme de pertechnétate libre qui n'a pas réagi par chromatographie sur du papier Whatman N° 1 imprégné de méthanol à 85 pour cent comme phase mobile. On contrôle la fraction de $^{99}Tc^{m}$ réduite et hydrolysée en utilisant du papier (Whatman N° 1) imprégné d'albumine dans une solution saline purgée à l'azote utilisée comme solvant. C'est cette même méthodologie qui est utilisée avec les préparations HSA-$^{99}Tc^{m}$[2]. On a aussi utilisé au début la chromatographie sur papier ordinaire avec une solution saline ainsi que les méthodes "Michrom" de Columbetti[4]. Toutefois, puisqu'il était difficile de reproduire des résultats pour le $^{99}Tc^{m}O_2$ dans certaines préparations, ces méthodes ont été abandonnées en faveur des deux méthodes de chromatographie sur papier ci-dessus.

On effectue les études de biodistribution des produits de scintigraphie osseuse marqués au $^{99}Tc^{m}$ sur une souche croisée de souris mâles Swiss Webster de la Direction générale de la protection de la santé. Les tissus qui présentent un intérêt sont le sang, le foie, le reins, le squelette et la vessie (ainsi que l'urine rejetée). On contrôle aussi le rapport os (fémur)/muscle. Pour toutes les préparations, on a normalisé la durée avant la dissection à 2 heures, même si celle des fabricants varie entre 1 et 3 heures, suivant le produit. L'USP[5] spécifie maintenant une durée de 1 heure et il a fallu modifier la méthodologie pour s'y conformer. Au début on a

obtenu des résultats sur le squelette en analysant un échantillon de fémur et en supposant que la masse totale du squelette était égale à 11 pour cent de la masse totale. Or, comme les résultats étaient anormalement supérieurs à l'activité résiduelle du cadavre, il a été décidé de mesurer la teneur du squelette par l'activité résiduelle du cadavre, après extraction de tous les organes pertinents et correction pour la teneur en sang lorsque l'activité de ce dernier était appréciable. En règle générale, on a négligé l'activité du sang.

COMPOSITION DES ÉCHANTILLONS

Voici la composition des échantillons soumis à des analyses, telle qu'elle est mentionnée sur les étiquettes des produits.

FABRICANT	ÉCHANTILLON	COMPOSITION
Frosst	Albumine Frosstimage*	Chaque flacon contient 50 mg d'albumine sérique humaine et 0,2 mg de dihydrate de chlorure stanneux, dans une solution tampon de phtalate, le tout étant conservé à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène dans une atmosphère d'azote.
	MAA Frosstimage*	Lot N° 2410Y:
		Chaque flacon contient 2,5 mg de macroagrégats d'albumine, 0,1 mg de dihydrate de chlorure stanneux et 1,0 mg de polyvinylpyrrolidone, le tout à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène; la plupart des particules ont des diamètres compris entre 20 et 30 micromètres; il y en a environ $7,5 \times 10^6$ par flacon. (Ce lot n'est plus en vente.)
		Lots N^{os} A2376, A3750, A4253:
		Chaque flacon contient 2,5 mg de macroagrégats d'albumine, 0,1 mg de dihydrate de chlorure stanneux, 5 mg d'albumine sérique normale et 1,2 mg de chlorure de sodium, le tout étant conservé à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène dans une atmosphère d'azote; la plupart des particules ont

		des diamètres compris entre 10 et 70 micromètres et aucune n'est supérieure à 150 micromètres; il y a de 4 à 8 x 10^6 particules par flacon.
	MDP Frosstimage*	Chaque flacon contient 10 mg de médronate sodium, et 1,1 mg de dihydrate de chlorure stanneux, le tout étant conservé à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène dans une atmosphère d'azote.
Mallinckrodt	MAA TechneScan*	Chaque flacon contient 2,0 mg de macroagrégats d'albumine, 0,12 mg de dihydrate de chlorure stanneux, 80 mg de lactose, 24 mg d'acide succinique, et 1,4 mg d'acétate sodique, le tout étant conservé à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène dans une atmosphère d'azote; environ 90 pour cent des particules ont des diamètres compris entre 10 et 40 micromètres, toutes inférieures à 150 micromètres; il y a environ 8 x 10^6 particules par flacon. (Cette préparation a été modifiée en novembre 1980 et contient maintenant de l'albumine soluble.)
	PYP TechneScan*	Chaque flacon contient 12 mg de pyrophosphate de sodium et 3,4 mg de chlorure stanneux, le tout conservé à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène dans une atmosphère d'azote.
Medi-Physics	Réactif Lungaggregate*	Chaque ampoule contient 2,2 mL d'une suspension composée de 1,0 mg/mL de macroagrégats d'albumine, 0,38 mg/mL de chlorure stanneux dans une solution de chlorure de sodium de pH 4 à 7 tamponnée au phosphate, et 2 pour cent d'alcool benzylique, le tout stérile et apyrogène; plus de 90 pour cent des particules ont des diamètres compris entre 10 et 90 micromètres; moins de 1 pour cent ont plus de 100 micromètres et aucune particule n'est supérieure à 150 micromètres; il y a environ 500 000 particules par millilitre.

	Diphosphonate stanneux	Chaque ampoule contient 2,2 mL d'une solution aqueuse de 1,54 mg d'étidronate sodium, 0,42 mg de chlorure stanneux anhydre, et 3,87 mg d'acide ascorbique; pH 2,5-5,0; le tout conservé à l'état stérile et apyrogène dans une atmosphère d'azote. (Ce produit n'est plus vendu depuis mars 1981.)
Medical Products Division/3M	Microsphères d'albumine	Chaque flacon contient 5 mg de microsphères d'albumine sérique humaine, 0,1-0,25 mg d'étain (chlorures stanneux et stannique), et 6 mg de Pluronic F-68, à l'état sec, stérile et apyrogène; au moins 95 pour cent des microsphères marquées ont un diamètre compris entre 10 et 35 micromètres; il y a de 1 à 1,5 x 10^6 microsphères par flacon.
New England Nuclear	Cardiolite*	Chaque flacon contient 25 mg d'albumine sérique humaine, 0,1 mg de dihydrate de chlorure stanneux, 2 mg de Poloxame 188 et 3,4 mg de chlorure de sodium, à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène.
	Pulmolite*	Chaque flacon contient 1,0 mg de macroagrégats d'albumine, 10 mg d'albumine sérique normale, 10 mg de chlorure de sodium et 0,07 mg de dihydrate de chlorure stanneux, à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène; au moins 85 pour cent des particules ont un diamètre compris entre 15 et 90 micromètres, et aucune particule ne dépasse 150 micromètres; il y a 3,6-6,5 x 10^6 particules par flacon.
	Osteolite*	Chaque flacon contient 10 mg de médronate sodium, et 0,85 mg de dihydrate de chlorure stanneux, le tout conservé à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène dans une atmosphère d'azote.
	Pyrolite*	Chaque flacon contient 10 mg de pyrophosphate de sodium, 30 mg de trimétaphosphate de sodium et 1 mg de chlorure stanneux, le tout conservé à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène dans une atmosphère d'azote.

The Radiochemical Centre	Agent (MDP) Technétium	Chaque flacon contient 5 mg de médronate sodium et 0,34 mg de fluorure stanneux, le tout conservé à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène dans une atmosphère d'azote.
Union Carbide	Nécessaire Multidose HSA	Chaque flacon contient 21 mg d'albumine sérique humaine et 0,23 mg de tartrate stanneux, le tout conservé à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène dans une atmosphère d'azote.
	Nécessaire Multidose MAA	Chaque flacon contient 0,6 mL d'une solution composée de 0,34 mg de macroagrégats d'albumine et de 0,27 mg de tartrate stanneux dans une solution saline, le tout stérile et apyrogène; au moins 90 pour cent des particules ont de 15 à 90 micromètres de diamètre et aucune ne dépasse 150 micromètres; il y a environ 2×10^6 particules par flacon.
	Nécessaire Multidose HEDSPA	Chaque flacon contient 2,5 mg d'étidronate sodium et 0,58 mg de tartrate stanneux, le tout conservé à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène dans une atmosphère d'azote.

*Marques déposées

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les résultats des analyses (reprises en général au moins trois fois) sont résumés dans les tableaux ci-joints. Puisqu'on exigeait que les échantillons soient soumis tous les trois mois, des échantillons du même lot ont souvent été analysés successivement. Dans ces cas, on trouvera dans les tableaux, le résultat moyen suivi du nombre d'échantillons analysés. Les spécifications qui sont données pour le MAA-$^{99}Tc^m$ sont celles de l'USP[6], alors que les spécifications pour le HSA-$^{99}Tc^m$ sont celles proposées dans le rapport précédent[1]. Vers la fin de 1979, tous les fabricants se sont conformés volontairement à notre demande de contrôles de qualité plus sévères avant la mise en circulation, notamment un test de centrifugation de l'USP ou son équivalent pour les préparations MAA-$^{99}Tc^m$ et le contrôle du $^{99}Tc^mO_2$ dans les préparations de HSA-$^{99}Tc^m$.

Tous les résultats d'analyse sont entachés d'une erreur. Afin d'aider le lecteur à interpréter et comparer les résultats des tableaux, voici un résumé des erreurs types (absolues) des diverses méthodes:

toutes les chromatographies	± 1%
précipitation TCA	± 1%
filtration	± 1%
biodistribution:	
poumons	± 3%
foie	± 1%
reins	± 0,3%
sang (nécessaire HSA)	± 2%
sang (autres nécessaires)	± 0,3%
squelette	± 6%
estomac	± 0,3%
urine	± 10%

Donc pour un résultat de 4 pour cent pour le $^{99}Tc^{m}O_4^-$, il y a 68 pour cent de chance que la valeur soit comprise entre 3 et 5%. L'erreur type pour le rapport os/muscle est d'environ 10-20 pour cent (erreur relative); ainsi, pour un rapport de 200, la valeur se situe entre 160 et 240.

Les résultats des tests <u>in vitro</u> pour le HSA-$^{99}Tc^{m}$ et le MAA-$^{99}Tc^{m}$ se trouvent tous dans la fourchette des spécifications stipulées. Les résultats de l'analyse de précipitation des protéines au TCA pour le HSA-$^{99}Tc^{m}$ (indiqués dans les tableaux par $^{99}Tc^{m}O_4^-$ + $^{99}Tc^{m}O_2$) sont en bon accord avec la somme des évaluations chromatographiques individuelles et montrent donc que la technique de précipitation est un contrôle fiable de l'efficacité du marquage. Les résultats initiaux pour le $^{99}Tc^{m}O_2$ dans les produits de scintigraphie osseuse ont été obtenus soit par la méthode "Michrom", soit par chromatographie sur papier ordinaire avec solution saline; ils pourraient surestimer les impuretés colloïdales. Les résultats obtenus par chromatographie sur papier imprégné d'albumine, dans une solution saline purgée à l'azote, devraient être plus représentatifs. Les résultats de la biodistribution sont exprimés en pourcentages de l'activité administrée.

Comme il est mentionné précédemment dans le présent rapport, les premières valeurs d'absorption par le squelette sont surestimées; ces valeurs on les a calculées à partir d'une analyse du fémur, en supposant que la masse du squelette est de 11 pour cent de la masse totale.

L'absorption par le fémur peut ne pas être représentative de l'absorption dans le reste du squelette. En outre, la valeur de 11 pour cent pour la masse du squelette est probablement inexacte. Dans une étude limitée sur 3 souris pesant de 26 à 30 grammes, la masse du squelette était approximativement 6 pour cent de la masse totale. Les dernières valeurs obtenues sont fondées sur l'activité résiduelle du cadavre et devraient être plus exactes. On a remarqué une anomalie dans les études de biodistribution des produits de scintigraphie osseuse quant à l'absorption par le foie, une fois faites les analyses mentionnées dans le présent document. Si la préparation n'est pas bien diluée lorsqu'elle est reconstituée, l'absorption par le foie de la souris est supérieure à celle des rats. Le plus gros volume sanguin de ces derniers permet une dilution supplémentaire de la préparation in vivo. Ce point peut intéresser les fabricants qui utilisent des rats et souhaitent comparer les résultats concernant l'absorption par le foie. Des recherches se poursuivent et feront l'objet d'une publication prochaine.

La 20^{e} édition de l'USP[5] contient des monographies sur trois produits de scintigraphie osseuse marqués au $^{99}Tc^{m}$: étidronate, pyrophosphate et pyro et triméta-phosphates. Bien qu'il y ait certaines différences dans les exigences de pureté radiochimique entre les trois monographies, en général l'efficacité du marquage est d'au moins 90 pour cent, la somme des impuretés $^{99}Tc^{m}O_4^-$ et $^{99}Tc^{m}O_2$ ne dépassant pas 10 pour cent. L'analyse de la distribution biologique des trois préparations ne considère pas la miction; les résultats sont fondés sur l'activité totale du foie, des reins, du fémur extrait et du cadavre. Puisque la quantité de produits de scintigraphie osseuse marqués au $^{99}Tc^{m}$ dans les urines est importante et imprévisible, il est difficile d'obtenir des valeurs reproductibles par cette méthode. Bien que le rapport fémur/muscle semble une mesure utile de l'efficacité clinique (c'est-à-dire, rapport activité des os/rayonnement de fond), l'USP ne l'a pas considéré.

On suggère que tous les produits de scintigraphie osseuse marqués au $^{99}Tc^{m}$ (médronate, étidronate, pyrophosphate, pyro et triméta-phosphates), préparés à partir de nécessaires disponibles sur le marché, devraient satisfaire aux spécifications suivantes, et on espère que les fabricants voudront bien tenir compte de ces propositions dans leurs normes de contrôle de la qualité avant la mise en circulation.

1. Efficacité de marquage d'au moins 90 pour cent, la somme des impuretés $^{99}Tc^{m}O_{4}^{-}$ + $^{99}Tc^{m}O_{2}$ ne dépassant pas 10 pour cent.

2. Distribution biologique dans des souris (ou des rats) une heure après l'administration:

   au plus 10 pour cent dans le foie
   au plus 10 pour cent dans les reins
   au moins 2 pour cent dans un fémur
   au moins 80 pour cent dans le squelette

La spécification pour le squelette est basée sur l'activité résiduelle du cadavre à l'exclusion de la vessie et de son contenu, mais comprenant le fémur excisé. Toutes les valeurs correspondent à un pourcentage de l'activité retenue, c'est-à-dire, la somme des activités du foie, des reins, du fémur excisé et du reste du cadavre (moins la vessie et son contenu).

RÉFÉRENCES

1. McLean, J.R., Rockwell, L.J., Welsh, W.J.: Résultats d'études de contrôle de la qualité sur les médicaments radioactifs marqués au technétium 99m préparés à partir de nécessaires, Direction de l'hygiène du milieu, 78-EHD-24 (1978).

2. McLean, J.R., Rockwell, L.J., Welsh, W.J.: "Analytical techniques for the Determination of Radiochemical Purity of Radiopharmaceuticals Prepared from Kits, Part I Environmental Health Directorate 77-EHD-16 (1977)".

3. McLean, J.R.: "Rapid Assay for Total Unbound Tc 99m in Preparations of Tc-99m Macro-aggregated Albumin, J. Nucl. Med. 19: 1045-1048 (1978)".

4. Colombetti, L.G., Moerlien, S. et al: "Rapid Determination of Oxidation State of Unbound Tc 99m and Labelling Yield in Tc 99m-Labeled Radiopharmaceuticals, J. Nucl. Med. 17: 805-809 (1976)".

5. "United States Pharmacopeia", 20^{e} révision (1980), pages 763-766.

6. "United States Pharmacopeia", 20^{e} révision (1980), page 762.

Nécessaire de macroagrégats d'albumine
Charles E. Frosst

Numéro du lot	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	Total de $^{99}Tc^{m}$ libre	Biodistribution			
			Poumons	Foie	Reins	Sang
Spécification	≯ 10 %	≯ 10,0 %	≮ 80 %	≯ 5,0 %		
2410Y	1 %(a)	0,7 %(a)	94 %(a)	0,4 %(a)		
A2376	2 %(a)	4,0 %(a)	92 %(a)	2,0 %(a)	0,9 %(a)	2 %(a)
A3750		4,0 %(a)	90 %			
A4253	2 %	5,0 %	94 %			2 %
B1159		5,0 %				

(a) Moyenne de deux échantillons distincts

Nécessaire de macroagrégats d'albumine
Mallinckrodt Inc.

Numéro du lot	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	Total de $^{99}Tc^{m}$ libre	Biodistribution			
			Poumons	Foie	Reins	Sang
Spécification	≯ 10 %	≯ 10 %	≮ 80 %	≯ 5,0 %		
0937004	3 %	2 %	96 %	0,6 %	0,4 %	1,0 %
0937015	1 %	2 %	96 %	0,4 %	0,2 %	0,7 %
0938005	4 %	3 %	91 %	2,0 %	1,0 %	
0938028	1 %	1 %	98 %	0,5 %	0,2 %	0,5 %
0938052		2 %	91 %			
0938059	3 %	3 %	95 %	2,0 %	0,5 %	0,6 %
0939020		1 %				
0939021	1 %	1 %	96 %	0,5 %	0,6 %	0,6 %

Nécessaire de macroagrégats d'albumine
Medi-Physics Inc.

Numéro du lot	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	Total de $^{99}Tc^{m}$ libre	Biodistribution			
			Poumons	Foie	Reins	Sang
Spécification	⩾ 10,0 %	⩾ 10 %	⩽ 80 %	⩾ 5 %		
99.4-244	0,6 %	5 %	94 %	4 %	0,5 %	0,4 %
99.4-249	0,7 %	5 %	89 %	5 %	0,4 %	0,4 %
99.4-261	0,4 %	4 %	90 %	5 %	0,5 %	0,7 %
99.4-265	0,3 %	2 %	96 %	2 %	0,2 %	0,3 %
99.4-272		3 %	85 %			
99.4-277		4 %				
L91291		7 %				
L92221		4 %				

Nécessaire de microsphères d'albumine
Medical Products Division/3M

Numéro du lot	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	Total de $^{99}Tc^{m}$ libre	Biodistribution			
			Poumons	Foie	Reins	Sang
Spécification	≯ 10,0 %	≯ 10,0 %	≮ 80 %	≯ 5,0 %		
FD133	0,8 %	0,8 %	88 %	0,6 %	1,0 %	1 %
FD144	2,0 %	3,0 %	93 %	1,0 %	0,6 %	2 %
FD149	0,7 %	1,0 %	94 %	0,6 %	0,6 %	1 %
FD153	0,3 %	1,0 %	95 %	0,5 %	0,5 %	1 %
FD164		2,0 %	92 %			
FD170	0,7 %	0,9 %	92 %	0,5 %	0,8 %	1 %
FD175		0,0 %				
FD179		1,0 %	90 %	0,7 %	1,0 %	2 %
FD187		2,0 %				

Nécessaire de macroagrégats d'albumine
New England Nuclear

Numéro du lot	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	Total de $^{99}Tc^{m}$ libre	Biodistribution			
			Poumons	Foie	Reins	Sang
Spécification	⩽ 10 %	⩽ 10 %	⩾ 80 %	⩽ 5 %		
7025	3 %	5 %	88 %	2 %	0,5 %	3 %
7027	2 %	5 %	91 %	1 %	0,5 %	3 %
7029	1 %(a)	5 %(a)	92 %(a)	2 %(a)	0,7 %(a)	3 %(a)
7032	1 %	9 %	85 %	2 %	0,9 %	6 %
7034		6 %				
7037	2 %	6 %	83 %			4 %
7039	2 %	9 %	89 %	2 %		3 %

(a) Moyenne de deux échantillons distincts

Nécessaire de macroagrégats d'albumine
Union Carbide Corp.

Numéro du lot	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	Total de $^{99}Tc^{m}$ libre	Biodistribution			
			Poumons	Foie	Reins	Sang
Spécification	≯ 10 %	≯ 10 %	≮ 80 %	≯ 5 %		
S06G78M	1 %	3 %	92 %	1 %	1 %	1 %
U06J78M	2 %	2 %	91 %	1 %	1 %	2 %
Y06B79M	1 %	1 %	93 %	1 %	1 %	1 %
B06F79M		1 %	86 %			
E06H79M		3 %				
N06L79M		3 %				
W06C80M		4 %				

Nécessaire d'albumine sérique (humaine)
Charles E. Frosst

Numéro du lot	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	$^{99}Tc^{m}O_4^-$ + $^{99}Tc^{m}O_2$	Biodistribution			
				Sang	Foie	Reins	Estomac
Spécification	⩽ 10 %	⩽ 15 %	⩽ 20 %	⩽ 35 %	⩽ 15 %		⩽ 1,0 %
2375Y	1 %	6 %	8 %	35 %	19 %	6 %	0,7 %
A0701	1 %	9 %	11 %	34 %	19 %	5 %	0,4 %
A1706	1 %	7 %	6 %	41 %	10 %	4 %	0,5 %
A2358	1 %	5 %	5 %	35 %	12 %	5 %	0,4 %
A3591			8 %	35 %			
A4285			6 %	31 %	17 %		
B0503	1 %(a)	5 %(a)	8 %(a)	38 %(a)	13 %(a)	6 %(a)	

(a) Moyenne de deux échantillons distincts

Nécessaire d'albumine sérique (humaine)
New England Nuclear

Numéro du lot	$^{99}TcmO_4^-$	$^{99}TcmO_2$	$^{99}TcmO_4^-$ + $^{99}TcmO_2$	Biodistribution			
				Sang	Foie	Reins	Estomac
Spécification	≤ 10 %	≤ 15 %	≤ 20 %	≤ 35 %	≤ 15 %		≤ 1,0 %
8006	7 %(a)	3 %(a)	9 %(a)	38 %(a)	12 %(a)	6 %(a)	0,7 %(a)
8008	1 %	3 %(a)	4 %(a)	46 %(a)	13 %(a)		
8009	1 %	2 %	4 %	45 %	11 %	6 %	

(a) Moyenne de deux échantillons distincts

Nécessaire d'albumine sérique (humaine)
Union Carbide Corp.

Numéro du lot	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	$^{99}Tc^{m}O_4^-$ + $^{99}Tc^{m}O_2$	Biodistribution			
				Sang	Foie	Reins	Estomac
Spécification	≯ 10 %	≯ 15 %	≯ 20 %	≮ 35 %	≯ 15 %		≯ 1,0 %
G08F78U	6 %	4 %	12 %	43 %	14 %	4 %	0,5 %
G08G78M	8 %	5 %	13 %	42 %	13 %	6 %	0,5 %
I08L78M	6 %	6 %	7 %	43 %	14 %	5 %	0,7 %
K08D79M	3 %	3 %	8 %	39 %	8 %	4 %	1,0 %
L08H79M			9 %	41 %	15 %	4 %	0,4 %
M08L79M	3 %(a)	3 %(a)	7 %(a)	42 %(a)	13 %(a)	5 %(a)	0,4 %

(a) Moyenne de deux échantillons distincts

Nécessaire de médronate sodium
Charles E. Frosst

Numéro du lot	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	Biodistribution					
			Sang	Foie	Reins	Squelette	Urine	Os/muscle
A3486	0 %	5 %	0,7 %	3 %	2 %	57 %		255
A3760	0 %	1 %	0,6 %	4 %	1 %	43 %	64 %	188
B1291	0 %	1 %	0,5 %	2 %	1 %	43 %	52 %	250
B1293	0 %	1 %	0,5 %	4 %	1 %	35 %	58 %	285

Nécessaire de pyrophosphate de sodium
Mallinckrodt Inc.

Numéro du lot	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	Biodistribution					
			Sang	Foie	Reins	Squelette	Urine	Os/muscle
0948046	0 %	3 %	0,8 %	4 %	1 %			103
0949004	1 %	4 %	1,0 %	6 %	1 %	57 %		72
0949026	0 %	5 %	2,0 %	6 %	1 %	48 %	45 %	54
0949038	0 %	3 %	1,0 %	2 %	1 %	36 %	58 %	136

Nécessaire d'étidronate sodium
Medi-physics Inc.

Numéro du lot	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	Biodistribution					
			Sang	Foie	Reins	Squelette	Urine	Os/muscle
99.5-198	0 %	5 %	2 %	2,0 %	2 %			446
B90311	0 %	3 %	3 %	2,0 %	2 %	39 %	56 %	48
B91511	0 %	6 %	1 %	0,2 %	1 %	34 %	64 %	280
B92201	2 %	1 %	2 %	1,0 %	2 %	47 %	44 %	112

Nécessaire de pyro- et triméta-phosphates de sodium
New England Nuclear

Numéro du lot	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	Biodistribution					
			Sang	Foie	Reins	Squelette	Urine	Os/muscle
4026	0,0 %	4 %	2 %	2 %	1 %	60 %		62
4027	0,2 %(a)	7 %(a)	1 %(a)	5 %(a)	1 %(a)	48 %(a)	46 %(a)	147(a)

(a) Moyenne de trois échantillons séparés

Nécessaire de médronate sodium
New England Nuclear

Numéro du lot	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	Biodistribution					
			Sang	Foie	Reins	Squelette	Urine	Os/muscle
6015	0 %	2 %	0,6 %	6 %	2 %	61 %		295
6018	0 %	2 %	0,6 %	2 %	2 %	65 %	49 %	292
6020	0 %	2 %	0,3 %	2 %	1 %	40 %	54 %	260
6023	0 %	1 %	0,5 %	2 %	1 %	31 %	58 %	278

Nécessaire de médronate sodium
The Radiochemical Centre

Numéro du lot	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	Biodistribution					
			Sang	Foie	Reins	Squelette	Urine	Os/muscle
131	0,2 %	2 %	0,7 %	3 %	0,7 %	35 %		288
137	0,6 %	2 %	0,5 %	2 %	0,6 %	40 %		309

Nécessaire d'étidronate sodium
Union Carbide Corp.

Numéro du lot	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	Biodistribution					
			Sang	Foie	Reins	Squelette	Urine	Os/muscle
V04I79M	0 %	8 %	0,4 %	0,4 %	1,0 %			217
X04J79M	0 %	1 %	0,4 %	0,2 %	0,5 %	38 %		520
Y04F80M	0 %(a)	1 %(a)	0,6 %(a)	0,3 %(a)	0,7 %(a)	41 %(a)		457(a)

(a) Moyenne de deux échantillons distincts